

## Farabursen: Posible nuevo tratamiento de la enfermedad renal poliquística por inhibición del microARN miR-17

*Farabursen: Potential new treatment for polycystic kidney disease by inhibiting the microRNA miR-17*

Dr. Armando Luis Negri<sup>(1)</sup>

La enfermedad renal poliquística (PKD, por sus siglas en inglés) es una de las enfermedades monogénicas humanas más comunes<sup>(1,2)</sup>. La PKD se caracteriza por la presencia de numerosos quistes llenos de líquido en el parénquima renal. Estos quistes surgen de los túbulos renales y están revestidos por células epiteliales con funcionamiento anómalo. Las células epiteliales quísticas secretan una cantidad excesiva de líquido y presentan altas tasas de proliferación, lo que resulta en la expansión de los quistes. A medida que se expanden, los quistes comprimen las nefronas normales circundantes, lo que provoca insuficiencia renal.

Según el modo de herencia, la PKD se clasifica en PKD autosómica dominante (ADPKD) y PKD autosómica recesiva (ARPKD). La ADPKD es causada por mutaciones en los genes PKD1 o PKD2, que codifican las proteínas policistina-1 y policistina-2, respectivamente. La ARPKD es causada por mutaciones en el gen PKHD1, que codifica la proteína fibrocistina<sup>(1,3)</sup>. La policistina-1, la policistina-2 y la fibrocistina se localizan en el cilio primario, un orgánulo sensorial presente en la superficie apical de la mayoría de las células del cuerpo. Las anomalías en el cilio primario están relacionadas con la patogénesis de muchas formas de enfermedades quísticas renales, incluida la PKD

<sup>(1,4,5)</sup>. La ADPKD es la causa genética más común de fallo renal terminal, y actualmente tiene pocas opciones terapéuticas.

Menos del 2% del genoma humano tiene el potencial de codificar proteínas<sup>(6)</sup>. El resto ha sido históricamente denominado como “ADN basura”. Actualmente se sabe que una porción significativa de este ADN es transcrita para dar lugar a ARN no codificantes (ncRNA) con funciones clave<sup>(6)</sup>. Estos ARN, como indica su nombre, no codifican proteínas, sino que permanecen como ARN durante toda su vida útil y regulan la expresión génica/mensajes de ARN y el metabolismo del ARNm. Los ncRNA se dividen en dos tipos: los ncRNA largos (lncRNA), que tienen más de 200 nucleótidos, y los ncRNA cortos, de menos de 30 nucleótidos<sup>(7)</sup>. Existen tres clases principales de ncRNA cortos: miRNA, siRNA y piRNA<sup>(8)</sup>. Los miRNA son los ncRNA más estudiados. Existe evidencia contundente de que los miRNA son reguladores novedosos en la patogénesis de diversas enfermedades.

Los microARN (miRNA) son ARN no codificantes que forman parte de la vía endógena de interferencia de ARN. Los miRNA se transcriben como pri-miRNA (microARN primarios), que son procesados de forma secuencial por las enzimas Drosha y Dicer para

*Correspondencia:*  
Armando Negri  
ORCID:  
0000-0003-1243-6568  
negri@casasco.com.ar

*Financiamiento:*  
Ninguno.

*Conflicto de intereses:*  
Ninguno que declarar.

Recibido: 11-07-2025  
Aceptado: 30-07-2025

1) Consejo de enfermedades hereditarias de la Asociación Nefrológica de Buenos Aires

producir los miRNA maduros<sup>(9)</sup>.

El apareamiento de bases entre los nucleótidos 2 a 8 (secuencia semilla) en el extremo 5' del miRNA maduro y las secuencias ubicadas predominantemente en las regiones 3' no traducidas (3'UTR) de los ARNm objetivo da lugar a la represión génica postranscripcional<sup>(9)</sup>.

Se ha observado expresión anómala de miRNA en numerosas enfermedades<sup>(10)</sup>, y la corrección de esta expresión ha surgido como un enfoque terapéutico innovador<sup>(11,12)</sup>. Los miRNA están implicados en el desarrollo normal del riñón<sup>(13)</sup> y en la patogénesis de varias enfermedades renales<sup>(14)</sup>.

Recientemente se ha detectado desregulación de la expresión de miRNA en la PKD<sup>(15,16)</sup>. Se demostró que el clúster miR-17~92 está sobreexpresado en modelos murinos de PKD. Sin embargo, no estaba claro si los miRNA estaban directamente involucrados en la formación y crecimiento de los quistes. Utilizando alelos de ganancia y pérdida de función del clúster miR-17~92, Patel et col.<sup>(17)</sup> demostraron que dicho clúster modula el crecimiento de los quistes renales en ratones. Mostraron que el miR-17~92 promueve la proliferación epitelial quística e inhibe la expresión postranscripcional de los genes relacionados con la PKD (Pkd1, Pkd2 y Hnf-1β) mediante su interacción con las regiones 3'UTR de estos genes. Estos hallazgos ofrecen un mecanismo por el cual miR-17~92 favorece el crecimiento quístico e identifican a su inhibición como un enfoque terapéutico potencialmente útil en la PKD. Este descubrimiento ha llevado al desarrollo de drogas anti-miR17 para el tratamiento de ADPKD. El RGLS4326 es un oligonucleótido corto de solo 9 nucleótidos de longitud de cadena simple que es complementaria de la secuencia semilla del miR-17<sup>(18)</sup>. El RGLS4326 desplaza al miR-17 de los polisomas translacionalmente activos y por lo tanto desreprime múltiples mRNA que son blanco del miR-17. Entre otras cosas, lleva a una upregulación de los genes PKD1 y PKD2, lo que aumenta la cantidad de poliocistinas y atenuando el crecimiento de los quistes en múltiples modelos de PKD<sup>(19)</sup>. Farabursen (RGLS 8429) es una segunda generación, de oligonucleótidos, químicamente modificado, inhibidor del microRNA-17 (miR-

17), que esta siendo desarrollado para uso en humanos con ADPKD.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Igarashi P, Somlo S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(9):2384-2398.
- 2) Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med*. 2009;60:321-337.
- 3) Patel V, Chowdhury R, Igarashi P. Advances in the pathogenesis and treatment of polycystic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18(2):99-106.
- 4) Lin F, et al. Kidney-specific inactivation of the KIF3A subunit of kinesin-II inhibits renal ciliogenesis and produces polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(9):5286-5291.
- 5) Patel V, et al. Acute kidney injury and aberrant planar cell polarity induce cyst formation in mice lacking renal cilia. *Hum Mol Genet*. 2008;17(11):1578-1590.
- 6) Firth MC, Pheasant M, Mattick JS. The amazing complexity of the human transcriptome. *Eur J Hum Genet* 2005;13(8):894-897.
- 7) Hombach S, Kretz M. Non-coding RNAs: Classification, biology and functioning. *Adv Exp Med Biol* 2016;937:3-17.
- 8) Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10(2):126-139.
- 9) Bartel DP. MicroRNAs: Target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009;136(2):215-233.
- 10) Mendell JT, Olson EN. MicroRNAs in stress signaling and human disease. *Cell*. 2012;148(6):1172-1187.
- 11) Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology. *Nature*. 2011;469(7330):336-342.
- 12) van Rooij E, Marshall WS, Olson EN. Toward microRNA-based therapeutics for heart disease: The sense in antisense. *Circ Res*. 2008;103(9):919-928.
- 13) Patel V, et al. MicroRNAs regulate renal tubule maturation through modulation of Pkd1. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(12):1941-1948.
- 14) Patel V, Noureddine L. MicroRNAs and fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(4):410-416.
- 15) Pandey P, Qin S, Ho J, Zhou J, Kreidberg JA. Systems biology approach to identify transcriptome reprogramming and candidate microRNA targets during the progression of polycystic kidney disease.

- BMC Syst Biol.* 2011;5:56.
16. Pandey P, et al. Microarray-based approach identifies microRNAs and their target functional patterns in polycystic kidney disease. *BMC Genomics.* 2008;9:624.
- 17) Patel V, Williams D. miR-17~92 miRNA cluster promotes Kidney Cyst growth in polycystic kidney disease. *PNAS* 2013;10(26):10765-17070.
- 18) Ramalingam H, Yheskel M, Patel V. Modulation of Polycystic Kidney disease by non-coding RNAs. *Cell Signal* 2020 Jul; 71:109548. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109548. Epub 2020 Jan 23.
- 19) Edmund C Lee, et al. Discovery and preclinical evaluation of anti-miR-17 oligonucleotide RGLS4326 for the treatment of polycystic kidney disease. *Nat Commun.* 2019;10(1):4148